



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

PCT/IB04/50447



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03101022.6 ✓

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Anmeldung Nr:  
Application no.: 03101022.6 ✓  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 15.04.03 ✓  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Philips Intellectual Property & Standards  
GmbH  
Steindamm 94  
20099 Hamburg  
ALLEMAGNE  
Koninklijke Philips Electronics N.V.  
Groenewoudseweg 1  
5621 BA Eindhoven  
PAYS-BAS

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Verfahren zur räumlich aufgelösten Bestimmung von physikalischen, chemischen und/  
oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

G01R33/28

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL  
PT RO SE SI SK TR LI

## BESCHREIBUNG

Verfahren zur räumlich aufgelösten Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur räumlich aufgelösten Bestimmung von  
5 physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen und/oder deren Änderung in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts.

Zur Bestimmung physikalischer, chemischer und biologischer Zustandsgrößen jedweder Art stehen dem Fachmann je nach Aufgabenstellung und zu untersuchendem Objekt vielfältigste  
10 direkte und indirekte Messmethoden zur Verfügung. Von besonderem Interesse sind dabei häufig solche Messverfahren, mit denen sich Zustandsparameter in Medien bestimmen lassen, die nicht unmittelbar einem Messinstrument oder einer Messsonde zugänglich sind. Geeignete Beispiele für eine indirekte Parameterbestimmung stellen die Verfolgung von Reaktionsparametern wie Temperatur und Reaktionsfortgang bei chemischen  
15 Herstellverfahren mittels optischer Verfahren oder die Begutachtung der Qualität von Werkstoffteilen, zum Beispiel auf die Existenz von Rissen, mittels Ultraschall dar. Insbesondere bei der Untersuchung von lebendem Gewebe ist man häufig für die Bestimmung von zum Beispiel Temperatur, pH-Wert oder der Konzentration an bestimmten Inhaltsstoffen auf indirekte Messverfahren angewiesen. Derartige indirekte Messmethoden sind jedoch  
20 regelmäßig aufwendiger und mit einem größeren Messfehler behaftet als direkte Bestimmungsverfahren. Für mannigfaltige Herstellverfahren oder Erzeugnisse sucht man daher verstärkt nach Möglichkeiten, die zu untersuchenden Parameter sehr exakt zerstörungsfrei und auf indirekte Weise bestimmen zu können. Von besonderem Wert sind dabei diejenigen Messmethoden, mit denen sich Informationen über lokal eng begrenzte Bereiche eines  
25 Untersuchungsobjekts gezielt ermitteln lassen.

Ein Verfahren zur nicht-invasiven Ermittlung chemischer und physikalischer Zustände innerhalb eines tierischen oder menschlichen Körpers ist zum Beispiel der EP 0 95 124 A zu entnehmen. Danach können unter Verwendung der magnetischen Resonanzspektroskopie mit einem homogenen Konstantmagnetfeld und einem Hochfrequenzmagnetfeld aus den

- 5 Parametern eines gemessenen Kernresonanzspektrums die Temperatur sowie der pH-Wert innerhalb ausgewählter Volumensegmente in einem Untersuchungsbereich ermittelt bzw. festgestellt werden.

- In einer Ausgestaltung des Verfahrens gemäß EP 0 95 124 A werden zusätzlich zu einem
- 10 homogenen Konstantmagnetfeld drei orthogonal verlaufende Gradientenfelder erzeugt, die zeitlich asynchron moduliert sind, wodurch ein lokales Magnetresonanzsignal nur im Schnittpunkt der drei Ebenen der Gradientenfelder erfasst wird. Diese Ausführungsform befindet sich in der Literatur als „Sensitive point“-Verfahren beschrieben (s.a. Hinshaw, J. Appl. Phys. 47 (1976), Seiten 3709 bis 3721). Ferner ist es gemäß EP 0 95 124 A möglich,
- 15 Aussagen über die Temperatur und den pH-Wert in lebenden Objekten zu erhalten, indem man einem homogenen Magnetfeld ein Gradientenfeld derart überlagert, dass lediglich ein eng umgrenztes Volumen im Bereich des zu untersuchenden Messpunktes über eine hohe Homogenität und alle umliegenden Bereiche über eine erhebliche Inhomogenität verfügen. Dieses Verfahren ist in der Literatur als „FONAR“-Verfahren bekannt (s.a. Damadian,
- 20 Physiol. Chem. Phys. 8 (1976), Seiten 61 bis 65). Nachteilig an dem in der EP 0 95 124 vorgestellten Messverfahren ist, dass es nicht ohne weiteres möglich ist, den lokal begrenzten Untersuchungsbereich zu verschieben bzw. wandern zu lassen, um z.B. zuverlässige Aussagen über einen, größeren zusammenhängenden Untersuchungsbereich machen zu können oder um örtliche Veränderungen des Untersuchungsobjekts zeitnah verfolgen zu können. Zwar konnte
- 25 durch Verbesserung der Magnetresonanz-Imaging (MRI)-Verfahren in den letzten Jahren die Messgeschwindigkeit deutlich gesteigert werden, jedoch stellt sich die Bestimmung von Parametern wie Temperatur und pH-Wert für viele Anwendungen immer noch als zu langsam und zu ungenau dar.

- 30 Der DE 37 51 918 T2 ist ein Verfahren zur Gewinnung eines In-Vivo-Bildes eines tierischen oder menschlichen Organs oder Gewebes mit Hilfe der Kernspinresonanztechnologie zu

entnehmen, bei dem eine bildverbessernde Dosis eines Kernspintomographiekontrastmittels in Form eines auf bestimmte Weise herzustellenden superparamagnetischen Fluids eingesetzt wird. Über das magnetische Kontrastmittel sollen die magnetischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes in der Weise beeinflusst werden, dass die eingestrahlten Protonen ein verbessertes Relaxationsverhalten zeigen. Dabei lassen superparamagnetische und ferromagnetische Substanzen durch Reduzierung von  $T_2$  das Magnetresonanzbild dunkler erscheinen. Geeignete Kontrastmittel für die Kernspintomographie erfordern allerdings regelmäßig eine äußerst stabile Lösung, um die Empfindlichkeit der Kernresonanzmessung wirksam erhöhen zu können. Die Stabilität geeigneter wässriger Fluide von superparamagnetischen Eisenoxiden wird jedoch häufig durch ein Verklumpen in Folge magnetischer Anziehungskräfte zwischen den Partikeln erheblich eingeschränkt. Die DE 37 51 918 T2 schlägt nun ein vierstufiges Verfahren für die Herstellung eines stabilen superparamagnetischen Fluids aus zwei- und dreiwertigen Metallsalzen vor. Dieses Verfahren ist sehr zeit- und kostenintensiv und bietet sich daher nicht notwendigerweise für Standarduntersuchungen an. Die mit diesem Verfahren gewonnenen magnetischen Partikel können zwar dazu beitragen den anatomischen und physiologischen Kontrast zu erhöhen, sind aber regelmäßig nicht geeignet, um Parameter wie Temperatur und pH-Wert mittels der MRI-Technik genauer und schneller erfassbar zu machen. Zudem erfordert die Kernspintomographie den Einsatz sehr starker Magnetfelder mit einer hohen Homogenität. Hierfür wird üblicherweise auf supraleitende Spulen unter Verwendung einer Kühlung mit flüssigem Helium zurückgegriffen. Das Verfahren der Kernspintomographie ist folglich stets mit einem hohen apparativen Aufwand verbunden.

Kernspinresonanzmessungen werden ebenfalls eingesetzt, wie von Perez et al. (J.Am.Chem.Soc. 2002, 124 (12), Seiten 2856 und 2867) beschrieben, um DNA-Wechselwirkungen zu detektieren. Dabei wird ausgenutzt, dass an magnetischen Partikeln gebundene DNA- bzw. Oligonucleotidsequenzen mit komplementärer DNA hybridisiert. Ist auch die komplementäre DNA an einem magnetischen Partikel fixiert, kann es zu einer stabilen Clusterbildung kommen mit der Folge, dass die  $T_2$ -Relaxationszeiten von Wasserstoffkernen benachbarter Wassermoleküle abnehmen. Diese Veränderung lässt sich mittels Kernspintomographie sichtbar machen.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Ermittlung insbesondere lokal begrenzter Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich auf apparativ einfache und demgemäss kostengünstige sowie reproduzierbare und präzise Weise zugänglich zu machen, das zudem nicht mehr mit den Nachteilen der Messverfahren des Stands der Technik behaftet ist. Des weiteren lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur lokal begrenzten Ermittlung physikalischer, chemischer oder biologischer Zustandsgrößen bzw. Zustandsgrößenänderungen zur Verfügung zu stellen, das zur in-situ-Ermittlung dieser Zustandsgrößen eingesetzt werden kann und die Untersuchung von Werkstoffen sowie von lebender Materie gestattet.

Demgemäss wurde ein Verfahren gefunden zur räumlich aufgelösten Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen, insbesondere von Stoffkonzentrationen, Temperatur, pH-Wert und/oder physikalischen Feldern, und/oder der Änderung von solchen physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts über die Ermittlung der Veränderung der räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit, insbesondere der Rotationsbeweglichkeit, von magnetischen Partikeln in diesem Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben in Abhängigkeit von der Einwirkung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Einflussgrößen auf zumindest einen Teilbereich und/oder den physikalischen, chemischen und/oder biologischen Gegebenheiten in zumindest einem Teilbereich des Untersuchungsbereichs durch die folgenden Schritte:

- a) zumindest partielles Umhüllen und/oder Beschichten von magnetischen Partikeln mit mindestens einer festen, viskosen und/oder flüssigen Umhüllung oder Beschichtung und Einbringen dieser umhüllten oder beschichteten Partikel in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs und/oder Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs und/oder Umhüllen und/oder Beschichten zumindest eines Teils dieser Partikel in dem Untersuchungsbereich,
- b) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger

magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,

- c) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten  
5 Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- d) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten  
Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- e) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der  
räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit der magnetischen Partikel im  
10 Untersuchungsbereich.

In einer bevorzugten Ausführungsform setzt Schritt b) vor Schritt a) ein oder erfolgen die Schritte a) und b) im wesentlichen gleichzeitig und/oder werden die Schritte c) bis e) mindestens einmal wiederholt.

- 15 Grundsätzlich kann mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ein beliebiges Objekt untersucht werden, unabhängig von der Zusammensetzung, Konsistenz, Form oder Größe, sofern die Partikel einbringbar sind bzw. von der Umgebung akzeptiert werden. Beispielsweise lassen sich ohne weiteres flüssige, viskose und feste Untersuchungsobjekte mit dem  
20 erfindungsgemäßen Verfahren analysieren.

- Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann vorgesehen sein, dass das Untersuchungsobjekt einen Polymerwerkstoff, insbesondere ein thermoplastisches Polymer oder einen Polymerblend, eine Polymerschmelze, einen  
25 Mikroorganismus, eine Pflanze, einen Pflanzenbestandteil, ein Lebewesen oder einen Bestandteil eines Lebewesens darstellt.

- Dabei kann vorgesehen sein, dass der Grad der Beweglichkeit der magnetischen Partikel in dem Untersuchungsbereich kontinuierlich oder intervallweise bestimmt und mit einer  
30 Zustandsgröße oder Eigenschaft des Untersuchungsbereichs, insbesondere einer Temperatur, einer Konzentration und/oder einer Viskosität korreliert wird. Die Beweglichkeit von magnetischen Partikeln in einer Umhüllung kann z.B. hinsichtlich der (Brown'schen)

- Rotationsfähigkeit dieser Partikel eingeschränkt sein. Das Vermögen der magnetischen Partikel, bei Anlegen eines Magnetfeldes sich mittels Rotation auszurichten, hängt regelmäßig von der Umhüllung bzw. der Viskosität der Umhüllung und/oder dem Grad der Auflösung oder Bildung der Hülle ab. Die Feststellung der Rotationsbeweglichkeit der magnetischen Partikel erlaubt es daher, Rückschlüsse über die Umgebung der magnetischen Partikel bzw. über Zustandsbedingungen im Untersuchungsbereich ziehen zu können.

- Eine Weiterentwicklung des erfindungsgemäßen Verfahrens sieht ebenfalls vor, dass der Grad der Beweglichkeit der magnetischen Partikel in einer sich bildenden oder aushärtenden Polymerschmelze kontinuierlich oder intervallweise bestimmt und mit dem Aushärtungsgrad oder dem Aufschmelzgrad eines Polymerwerkstoffs, insbesondere eines thermoplastischen Polymeren, korreliert wird.

- Besonders gute Resultate stellen sich ein, wenn zumindest ein Teil der magnetischen Partikel anisotrope Eigenschaften aufweist.

- Das erfindungsgemäße Verfahren macht Gebrauch von dem Umstand, dass magnetische Partikel, die nicht in Sättigung vorliegen, durch ein äußeres Magnetfeld beeinflusst werden können, wobei sich deren Reaktion auf das äußere Magnetfeld detektieren lässt. Auf diese Weise sind Rückschlüsse über das Umfeld, in dem die magnetischen Partikel vorliegen, möglich. Eine Reaktion auf ein bzw. eine Wechselwirkung mit einem angelegten äußeren Feld, d.h. eine Ummagnetisierung, findet bei einem insbesondere anisotropen magnetischen Partikel insbesondere dann besonders leicht statt, wenn dieses Partikel nicht durch äußere, z.B. mechanische, Einflüsse an einer Ausrichtung in Richtung der Feldlinien des äußeren Magnetfeldes gehindert wird. Insoweit das Verhalten der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich maßgeblich von deren unmittelbaren Umgebung abhängt, lässt sich beispielsweise exakt detektieren, wann dieses magnetische Partikel seinen Zustand ändert bzw. an Beweglichkeit gewinnt oder verliert. Die Immobilisierung der magnetischen Partikel wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren durch Beschichtungen oder Umhüllungen dieser Partikel erreicht. Diese stehen einer Ummagnetisierung der Partikel regelmäßig solange entgegen, wie sie zumindest nicht partiell abgebaut oder aufgelöst werden.



Das erfindungsgemäße Verfahren macht dabei im wesentlichen Gebrauch von einer Anordnung, wie sie in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 101 51 778.5 beschrieben ist. Auch für bevorzugte Ausführungsformen dieser

5 Anordnung wird hiermit auf die vorgenannte Patentanmeldung verwiesen.

Mit der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Anordnung wird im Untersuchungsbereich ein räumlich inhomogenes Magnetfeld erzeugt. In dem ersten Teilbereich ist das Magnetfeld so schwach, dass die Magnetisierung der Partikel mehr oder weniger stark vom äußeren

10 Magnetfeld abweicht, also nicht gesättigt ist. Dieser erste Teilbereich ist vorzugsweise ein räumlich zusammenhängender Bereich; er kann auch ein punktförmiger Bereich sein, aber auch eine Linie oder eine Fläche. In dem zweiten Teilbereich (d.h. in dem außerhalb des ersten Teils verbleibenden Rest des Untersuchungsbereichs) ist das Magnetfeld genügend stark, um die Partikel in einem Zustand der Sättigung zu halten. Die Magnetisierung ist

15 gesättigt, wenn die Magnetisierung nahezu aller Partikel in ungefähr der Richtung des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet ist, so dass mit einer weiteren Erhöhung des Magnetfeldes die Magnetisierung dort wesentlich weniger zunimmt als im ersten Teilbereich bei einer entsprechenden Erhöhung des Magnetfeldes.

20 Durch Veränderung der Lage der beiden Teilbereiche innerhalb des Untersuchungsbereichs ändert sich die (Gesamt-)Magnetisierung im Untersuchungsbereich. Misst man daher die Magnetisierung im Untersuchungsbereich oder davon beeinflusste physikalische Parameter, dann kann man daraus Informationen über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ableiten.

25

Zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche im Untersuchungsbereich bzw. zur Änderung der Magnetfeldstärke im ersten Teilbereich kann z.B. ein örtlich und/oder zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt werden. Dabei kann auch vorgesehen sein, dass die durch die zeitliche Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich in wenigstens einer

30 Spule induzierten Signale empfangen und zur Gewinnung von Information über die räumliche

Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ausgewertet werden. Möglichst große Signale lassen sich dadurch erreichen, dass die räumliche Lage der beiden Teilbereiche möglichst schnell verändert wird. Zur Erfassung der Signale kann eine Spule benutzt werden, mit der im Untersuchungsbereich ein Magnetfeld erzeugt wird. Vorzugsweise wird aber  
5 mindestens eine gesonderte Spule für die Aufnahme von Signalen benutzt.

Die Veränderung der räumlichen Lage der Teilbereiche kann z.B. auch mittels eines zeitlich veränderlichen Magnetfeldes vonstatten gehen. Dabei wird in einer Spule ein ebenfalls periodisches Signal induziert. Der Empfang dieses Signals kann sich aber insofern schwierig  
10 gestalten, als die im Untersuchungsbereich erzeugten Signale und das zeitlich veränderliche Magnetfeld gleichzeitig wirksam sind; es kann daher nicht ohne weiteres zwischen den durch das Magnetfeld induzierten Signalen und den durch Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich induzierten Signalen unterschieden werden. Dieses lässt sich jedoch dadurch vermeiden, dass ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in einem ersten Frequenzband  
15 auf den Untersuchungsbereich einwirkt und von dem in der Spule empfangenen Signal ein zweites Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzband, zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel ausgewertet wird. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Frequenzkomponenten des zweiten Frequenzbandes nur durch eine Änderung der Magnetisierung im  
20 Untersuchungsbereich infolge der Nichtlinearität der Magnetisierungskennlinie entstehen können. Wenn das zeitlich veränderliche Magnetfeld dabei einen sinusförmigen periodischen Verlauf hat, besteht das erste Frequenzband nur aus einer einzigen Frequenzkomponente – der sinusförmigen Grundschwingung. Hingegen enthält das zweite Frequenzband neben dieser Grundschwingung auch höhere Harmonische (sog. Oberwellen) der sinusförmigen  
25 Grundschwingung, die zur Auswertung herangezogen werden können.

Eine bevorzugte Anordnung für das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Mittel zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Gradientenspulenordnung zur Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des  
30 Untersuchungsbereiches seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist. Dieses

Magnetfeld ist – wenn die Gradienten-Spulenordnung z.B. zwei beiderseits des Untersuchungsbereichs angeordnete gleichartige, aber von gegensinnigen Strömen durchflossene, Wicklungen umfasst (Maxwellspule) – an einem Punkt auf der Wicklungsachse Null und nimmt beiderseits dieses Punktes mit entgegengesetzter Polarität nahezu linear zu.

- 5 Nur bei den Partikeln, die sich im Bereich um diesen Feld-Nullpunkt befinden, ist die Magnetisierung nicht gesättigt. Bei den Partikeln außerhalb dieses Bereiches ist die Magnetisierung im Zustand der Sättigung.

- 10 Dabei kann eine Anordnung vorgesehen sein mit Mitteln zur Erzeugung eines dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten zeitlich veränderlichen Magnetfeldes zwecks Verschiebung der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich. Der von der Gradienten-Spulenordnung erzeugte Bereich wird dabei um den Feld-Nullpunkt herum, d.h. der erste Teilbereich, innerhalb des Untersuchungsbereichs durch das zeitlich veränderliche Magnetfeld verschoben. Bei geeignetem zeitlichen Verlauf und Orientierung dieses Magnetfeldes kann auf
- 15 diese Weise der Feld-Nullpunkt den gesamten Untersuchungsbereich durchlaufen.

- Die mit der Verschiebung des Feldnullpunktes einhergehende Magnetisierungsänderung kann mit einer entsprechenden Spulenordnung empfangen werden. Die zum Empfang der im Untersuchungsbereich erzeugten Signale benutzte Spule kann dabei eine Spule sein, die bereits
- 20 zur Erzeugung des Magnetfelds im Untersuchungsbereich dient. Es hat jedoch auch Vorteile, zum Empfang mindestens eine gesonderte Spule zu verwenden, weil diese von der Spulenordnung entkoppelt werden kann, die ein zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt. Außerdem kann mit einer Spule – erst recht aber mit mehreren Spulen – ein verbessertes Signal/Rausch-Verhältnis erzielt werden.

25

- Die Amplitude der in der Spulenordnung induzierten Signale ist um so größer, je schneller sich die Position des Feld-Nullpunkt im Untersuchungsbereich ändert, d.h. je schneller sich das dem magnetischen Gradientenfeld überlagerte zeitlich veränderliche Magnetfeld ändert. Es ist aber technisch schwierig, einerseits ein zeitlich veränderliches Magnetfeld zu erzeugen,
- 30 dessen Amplitude ausreicht, um den Feld-Nullpunkt am Punkt des Untersuchungsbereichs zu

- verschieben und dessen Änderungsgeschwindigkeit genügend groß ist, um Signale mit einer ausreichenden Amplitude zu erzeugen. Besonders geeignet sind hierfür solche Anordnungen mit Mitteln zur Erzeugung eines ersten und wenigstens eines zweiten, dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten Magnetfeldes, wobei das erste Magnetfeld zeitlich langsam und mit großer Amplitude veränderlich ist und das zweite Magnetfeld zeitlich schnell und mit niedriger Amplitude veränderlich ist. Hierbei werden zwei unterschiedlich schnell und mit unterschiedlicher Amplitude veränderliche Magnetfelder – vorzugsweise von zwei Spulenanordnungen – erzeugt. Als weiterer Vorteil ergibt sich, dass die Feldänderungen so schnell sein können (z.B.  $>20$  kHz), dass sie oberhalb der menschlichen Hörgrenze liegen.
- 10 Dabei kann ebenfalls vorgesehen sein, dass die beiden Magnetfelder im Untersuchungsbereich im wesentlichen zueinander senkrecht verlaufen. Dieses erlaubt die Verschiebung des feldfreien Punktes in einem zweidimensionalen Bereich. Durch ein weiteres Magnetfeld, das eine Komponente besitzt, die senkrecht zu den beiden Magnetfeldern verläuft, ergibt sich eine Erweiterung auf einen dreidimensionalen Bereich. Von Vorteil ist ebenfalls eine Anordnung mit
- 15 einem der Spulenanordnung nachgeschalteten Filter, das von dem der Spulenanordnung induzierten Signal die Signalkomponenten in einem ersten Frequenzband unterdrückt und die Signalkomponenten in einem zweiten Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzkomponenten durchlässt. Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Magnetisierungs-Kennlinie in dem Bereich, in dem die Magnetisierung von dem nicht
- 20 gesättigten in den gesättigten Zustand übergeht, nichtlinear ist. Diese Nichtlinearität bewirkt, dass ein z.B. zeitlich sinusförmig verlaufendes Magnetfeld mit der Frequenz  $f$  im Bereich der Nichtlinearität eine zeitlich veränderliche Induktion mit der Frequenz  $f$  (Grundwelle) und ganzzahligen Vielfachen der Frequenz  $f$  (Oberwellen bzw. höhere Harmoniasche) hervorruft. Die Auswertung der Oberwellen hat den Vorteil, dass die Grundwelle des gleichzeitig zur
- 25 Verschiebung des feldfreien Punktes wirksamen Magnetfeldes keinen Einfluss auf die Auswertung hat.
- Geeignete magnetische Partikel sind dabei solche, die bei einem hinreichend kleinen Magnetfeld in Sättigung gehen können. Eine notwendige Voraussetzung hierfür ist, dass die
- 30 magnetischen Partikel über eine Mindestgröße bzw. ein Minstdipolmoment verfügen.

Geeignete magnetische Partikel verfügen günstigerweise über Abmessungen, die klein gegenüber der Größe der Voxel sind, deren Magnetisierung durch das erfindungsgemäße Verfahren ermittelt werden soll. Weiterhin sollte bevorzugterweise die Magnetisierung der Partikel bei möglichst geringen Feldstärken des Magnetfeldes in die Sättigung gelangen. Je geringer die dafür erforderliche Feldstärke ist, desto höher ist das räumliche Auflösungsvermögen bzw. desto schwächer kann, jeweils bei gleichbleibender Auflösung, das im Untersuchungsbereich zu erzeugende (externe) Magnetfeld sein. Weiterhin sollen die magnetischen Partikel ein möglichst hohes Dipol-Moment bzw. eine hohe Sättigungsinduktion haben, damit die Änderung der Magnetisierung möglichst große Ausgangssignale zur Folge hat. Beim Einsatz des Verfahrens für medizinische Untersuchungen ist darüber hinaus wichtig, dass die Partikel nicht toxisch sind.

Vorteilhafterweise weisen die magnetischen Partikel eine Anisotropie auf, die ausreicht, dass die Sättigungsmagnetisierung des Partikels im wesentlichen durch geometrische (Brown'sche) Rotation erfolgt. Besonders bevorzugt sind solche magnetischen Partikel, bei denen die Ummagnetisierung gleichzeitig sowohl über geometrische Rotation als auch über Neel-Rotation erfolgt. Dabei hat sich insbesondere von Vorteil erwiesen, wenn derjenige Anteil der Ummagnetisierung, der auf Neel-Rotation beruht, im Bereich von etwa 50 bis 95%, vorzugsweise von 80 bis 90%, liegt und derjenige Anteil, der auf geometrischer Rotation beruht, im Bereich von etwa 5 bis 50%, vorzugsweise von 10 bis 20%, liegt.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorgeschlagen, dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, dessen Ummagnetisierung im wesentlichen mittels Brown'scher Rotation erfolgt.

Geeignete magnetische Monodomänenpartikel sind vorzugsweise derart dimensioniert, dass sich in ihnen nur eine einzige magnetische Domäne (die Monodomäne) ausbilden kann bzw. mehrere Weiß'sche Bereiche nicht vorliegen. Geeignete Partikelgrößen liegen gemäß einer besonders bevorzugten Variante der Erfindung im Bereich von 20 nm bis ca. 800 nm, wobei

die obere Grenze auch vom eingesetzten Material abhängt. Vorzugsweise wird für Monodomänenpartikel auf Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), Maghämīt ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) und/oder nichtstöchiometrische magnetische Eisenoxide zurückgegriffen.

Im allgemeinen ist dabei von Vorteil, wenn die Monodomänenpartikel eine hohe effektive

- 5 Anisotropie aufweisen. Unter effektiver Anisotropie wird hierbei die aus der Form-Anisotropie und aus der mittleren Kristall-Anisotropie resultierende Anisotropie verstanden. Im vorgenannten Fall erfordert eine Änderung der Magnetisierungsrichtung eine Drehung der Partikel, d.h. die Ummagnetisierung bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes erfolgt durch Brown'sche bzw. geometrische Rotation.
- 10 Gemäß einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen, insbesondere einen hartmagnetischen, Mehr- bzw. Multidomänenpartikel darstellt. Diese Multidomänenpartikel stellen zumeist größere magnetische Partikel dar, in denen sich mehrere magnetische Domänen ausbilden können. Geeigneter Weise verfügen derartige
- 15 Mehrdomänenpartikel über eine niedrige Sättigungsinduktion.

Hartmagnetische Mehrdomänenpartikel weisen im wesentlichen die gleichen magnetischen Eigenschaften auf wie Monodomänenpartikel mit großer effektiver Anisotropie.

Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner Sättigungsmagnetisierung sind vor allem dann geeignet, wenn sie eine asymmetrische äußere Form aufweisen.

20

Geeignete hartmagnetische Werkstoffe umfassen z.B. Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen sowie Bariumferrit ( $\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$ ).

- 25 Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die magnetischen Partikel bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes, insbesondere mit einer Stärke von etwa 100 mT oder weniger, in Sättigung gehen. Selbstverständlich sind auch größere Sättigungsfeldstärken für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet.

Geeignete Magnetfeldstärken liegen für viele Anwendungen schon bei etwa 10 mT oder darunter. Diese Stärke wird bereits für viele Gewebe- oder Organuntersuchungen ausreichen. Aber auch mit Feldstärken im Bereich von 1 mT oder darunter oder von etwa 0,1 mT oder darunter lassen sich gute Messresultate erzielen. Beispielsweise lassen sich bei

- 5 Magnetfeldstärken von etwa 10 mT oder darunter, von etwa 1 mT oder darunter sowie bei etwa 0,1 mT und darunter Konzentrationsangaben, Temperatur oder pH-Wert mit hoher Genauigkeit und Auflösung bestimmen.

- 10 Unter einem äußeren Magnetfeld, bei dem die magnetischen Partikel in Sättigung gehen bzw. vorliegen, soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein solches Magnetfeld verstanden werden, bei dem etwa die Hälfte der Sättigungsmagnetisierung erreicht ist.

- Eine bevorzugte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens zeichnet sich dadurch aus, dass das Material für die Umhüllung oder Beschichtung der eingesetzten magnetischen Partikel  
15 thermisch, chemisch, biochemisch, mittels elektromagnetischer Strahlung oder Ultraschall und/oder mechanisch abbaubar oder auflösbar ist.

- Dabei kann vorgesehen sein, dass das Material für die Umhüllung oder Beschichtung Polysaccharide, Stärke, insbesondere Dextrine oder Cyclodextrine, Wachse, Öle, Fette,  
20 Glycerin, Gele oder Kunststoffe, insbesondere thermoplastische Polymere oder deren Blends, umfasst.

- Ferner kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel zumindest partiell eine Beschichtung oder Umhüllung aus mindestens einem Protein, Polypeptid, Antikörper und/oder  
25 Organosilanen aufweist.

- Die Beschichtung von magnetischen Partikeln mit biologisch abbaubaren Materialien, z.B. mit Dextranen und Proteinen, findet sich in der DE 37 51 918 T2 beschrieben.  
Partikelbeschichtungen mit organischen Polymeren sind ferner bei Shen et al., J. Magn. Magn.  
30 Mater. 1999, 194, Seiten 37 ff., sowie bei Del Gratta et al., Phys. Med. Biol. 1995, 40,

Seiten 671 ff., offenbart. Die Beschichtung von magnetischen Partikeln ist ebenfalls der EP 186 616 A1 zu entnehmen.

- Besonders geeignete Verfahren zeichnen sich dadurch aus, dass die Auswertung über die
5. nachfolgenden Schritte erfolgt: - - - - -
- a) Auswahl eines Pfads für die Bewegung des ersten Teilbereichs mit niedriger magnetischer Feldstärke innerhalb des Untersuchungsbereichs,
  - b) Registrieren von Referenzdaten mit Referenzproben entlang des Pfads gemäß a) an mindestens einem Ort, insbesondere einer Vielzahl an Orten, bei mindestens zwei,
  - 10 insbesondere einer Vielzahl an, äußeren Parametern unter Verwendung mindestens einer ersten Empfangsspule,
  - c) Inter- und/oder Extrapolation der in b) registrierten Referenzdaten auf nicht in Schritt b) registrierte Punkte und äußere Parameter,
  - d) Messen des Pfads innerhalb des Untersuchungsbereiches mit einer Sequenz identisch mit
  - 15 der für das Registrieren von Daten mit Referenzproben gemäß b) über mindestens eine erste und/oder zweite Empfangsspule, und
  - e) Abgleich der gemäß d) erhaltenen Daten mit den Referenzdaten gemäß b) und/oder c), insbesondere durch Minimierung der Fehlerquadrate.
- 20 Von Vorteil ist hierbei ebenfalls, wenn in einem sich an den Schritt c) anschließenden Schritt c') die in den Schritten b) und/oder c) erhaltenen Referenzdaten auf die Charakteristiken mindestens einer zweiten, für die Messung in d) zum Einsatz kommenden Empfangsspule umgerechnet werden.
- 25 Eine Weiterentwicklung des Verfahrens zeichnet sich auch dadurch aus, dass die mittels Abgleichs in Schritt e) erhaltenen Daten in einem weiteren Schritt f) einem Grauwert für einen Pixel unter Erhalt eines Bildes zugeordnet werden, wobei die relative Pixelstärke für den Grad der ermittelten äußeren Parameter steht.
- 30 Dabei kann ferner vorgesehen sein, dass in einem weiteren Schritt g) die in Schritt f) erhaltenen Bilder in einem fusionierten Bild dargestellt werden.



Ebenfalls ist es möglich, dass die Schrittfolge d) und e) mindestens einmal wiederholt wird.

Ein Pfad wird durch die räumliche Änderung des feldschwachen bzw. feldfreien Teilbereichs des Gradientenfeldes durch einen Untersuchungsbereich festgelegt. Es handelt sich folglich um  
5 einen sogenannten Nullpunktspfad. Ein geeigneter Pfad kann z.B. durch zwei magnetische Wechselfelder mit unterschiedlicher Richtung aber gleicher Frequenz vorgegeben werden und einen Kreis beschreiben. Alternativ kann das Verhältnis der Frequenzen dieser Felder ein ganzzahliges Vielfaches darstellen und zu gefalteten Strukturen führen. Eine besonders dichte Abtastung und damit auch Referenzierung des Untersuchungsbereichs gelingt, wenn der  
10 (Nullpunkts)Pfad eine Lissajous-Figur beschreibt. Die ermittelten Referenzdaten an den jeweiligen Positionen im Untersuchungsgebiet werden bei mindestens zwei bekannten äußeren Parametern, z.B. unterschiedlichen Temperaturen oder pH-Werten, im Untersuchungsbereich ermittelt und zur Referenzierung herangezogen. Die Referenzprobe kennzeichnet einen Bereich im Untersuchungsgebiet, dessen magnetischer Zustand (z.B. Partikelart, -konzentration und –  
15 verteilung) bekannt ist. Die Referenzierung bzw. Kalibration kann sowohl am tatsächlichen Untersuchungsobjekt also auch an einer (in-vitro) Referenzprobe vorgenommen werden, solange sich die Messbedingungen im Untersuchungsbereich verlässlich nachstellen lassen.

Auf die Registrierung von Referenzdaten kann dann verzichtet werden, wenn die  
20 Eigenschaften bzw. das Verhalten der magnetischen Partikel in einem referenzierten Untersuchungsgebiet bereits hinreichend bekannt sind und sich aus einer einzigen Registrierung des magnetischen Verhaltens des Untersuchungsbereichs alle erforderlichen Referenzdaten errechnen lassen.

25 Der vorliegenden Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, dass sich die Zeitkonstante für die Brown'sche Rotation von magnetischen Partikeln in einem Untersuchungsgebiet sehr genau und zudem lokal begrenzt ermitteln lässt, wodurch Aussagen über die physikalischen, chemischen und/oder biologischen Parameter im Untersuchungsgebiet auf apparativ einfache und zuverlässige Weise zugänglich werden. Dazu  
30 reicht es bereits aus, vorab beschichtete magnetische Partikel in das Untersuchungsgebiet

5 einzubringen und zu verfolgen, wie die Beschichtung oder Umhüllung des magnetischen Partikels bzw. bei welchen Einflussgrößen diese Umhüllung bzw. Beschichtung abgebaut bzw. aufgelöst wird. Ferner ist es möglich festzustellen, ob bzw. unter welchen Bedingungen Beschichtungen bzw. Umhüllungen quellen bzw. sich vergrößern und so die Beweglichkeit des eingeschlossenen magnetischen Partikels verändern. Von Vorteil ist weiterhin, dass die Untersuchung der Mobilität der magnetischen Partikel in dem Untersuchungsgebiet in Echtzeit erfolgen kann. Schließlich liegt ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens darin, dass physikalische, chemische und/oder biologische Informationen über das Untersuchungsgebiet oder Teile davon mit hoher räumlicher Auflösung zugänglich werden. Dieses betrifft sowohl 10 die Untersuchung biologischer sowie auch nicht-biologischer Objekte.

Die in der voranstehenden Beschreibung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur räumlich aufgelösten Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen, insbesondere von Stoffkonzentrationen, Temperatur, pH-Wert und/oder physikalischen Feldern, und/oder der Änderung von solchen physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen in
- 5 einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts über die Ermittlung der Veränderung der räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit, insbesondere der Rotationsbeweglichkeit, von magnetischen Partikeln in diesem Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben in Abhängigkeit von der Einwirkung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Einflussgrößen auf zumindest einen Teilbereich und/oder den
- 10 physikalischen, chemischen und/oder biologischen Gegebenheiten in zumindest einem Teilbereich des Untersuchungsbereichs durch die folgenden Schritte:
- a) zumindest partielles Umhüllen und/oder Beschichten von magnetischen Partikeln mit mindestens einer festen, viskosen und/oder flüssigen Umhüllung oder Beschichtung und Einbringen dieser umhüllten oder beschichteten Partikel in zumindest einen Teil
- 15 des Untersuchungsbereichs und/oder Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs und/oder Umhüllen und/oder Beschichten zumindest eines Teils dieser Partikel in dem Untersuchungsbereich,
- b) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit
- 20 niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,

- c) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- d) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten
- 5 Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- e) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass Schritt b) vor Schritt a) einsetzt oder dass die Schritte a) und b) im wesentlichen gleichzeitig erfolgen und/oder dass die Schritte c) bis e) mindestens einmal wiederholt werden.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass das Untersuchungsobjekt einen Polymerwerkstoff, insbesondere ein thermoplastisches Polymer oder einen Polymerblend, eine Polymerschmelze, einen Mikroorganismus, eine Pflanze, einen Pflanzenbestandteil, ein Lebewesen oder einen Bestandteil eines Lebewesens
- 20 darstellt.
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass der Grad der Beweglichkeit der magnetischen Partikel in dem Untersuchungsbereich
- 25 kontinuierlich oder intervallweise bestimmt und mit einer Zustandsgröße oder Eigenschaft des Untersuchungsbereichs, insbesondere einer Temperatur, einer Konzentration und/oder einer Viskosität korreliert wird.

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass der Grad der Beweglichkeit der magnetischen Partikel in einer sich bildenden oder aushärtenden Polymerschmelze kontinuierlich oder intervallweise bestimmt und mit dem Aushärtungsgrad oder dem Aufschmelzgrad eines Polymerwerkstoffs, insbesondere eines thermoplastischen Polymeren, korreliert wird.

6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

10 dadurch gekennzeichnet,

- dass zumindest ein Teil der magnetischen Partikel anisotrope Eigenschaften aufweist.

7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass die effektive Anisotropie der magnetischen Partikel eine Größe aufweist, die ausreicht, dass die Ummagnetisierung des Partikels durch geometrische (Brown'sche) Rotation und durch Neel-Rotation erfolgt.

8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

20 dadurch gekennzeichnet,

- dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, dessen Ummagnetisierung mittels Brown'scher Rotation und Neel-Rotation erfolgt.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

25 dadurch gekennzeichnet,

- dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr- bzw. Multidomänenpartikel darstellt.

10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die magnetischen Partikel hartmagnetische Werkstoffe umfassen.

5

11. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die hartmagnetische Werkstoffe Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen sowie Bariumferrit ( $\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$ ) umfassen.

10

12. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Material für die Umhüllung oder Beschichtung thermisch, chemisch, biochemisch, mittels elektromagnetischer Strahlung oder Ultraschall und/oder mechanisch abbaubar oder

15

auflösbar ist.

13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Material für die Umhüllung oder Beschichtung Polysaccharide, Stärke, insbesondere Dextrine oder Cyclodextrine, Wachse, Öle, Fette, Glycerin, Gele oder Kunststoffe, insbesondere thermoplastische Polymere oder deren Blends, umfasst.

20

14. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass das magnetische Partikel zumindest partiell eine Beschichtung oder Umhüllung aus mindestens einem Protein, Polypeptid, Antikörper und/oder Organosilanen aufweist.

25

15. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Auswertung über die nachfolgenden Schritte erfolgt:

- 5 a) Auswahl eines Pfads für die Bewegung des ersten Teilbereichs mit niedriger magnetischer Feldstärke innerhalb des Untersuchungsbereichs,
- b) Registrieren von Referenzdaten mit Referenzproben entlang des Pfads gemäß a) an mindestens einem Ort, insbesondere einer Vielzahl an Orten, bei mindestens zwei, insbesondere einer Vielzahl an, äußeren Parametern unter Verwendung mindestens einer ersten Empfangsspule,
- 10 c) Inter- und/oder Extrapolation der in b) registrierten Referenzdaten auf nicht in Schritt b) registrierte Punkte und äußere Parameter,
- d) Messen des Pfads innerhalb des Untersuchungsbereiches mit einer Sequenz identisch mit der für das Registrieren von Daten mit Referenzproben gemäß b) über mindestens eine erste und/oder zweite Empfangsspule, und
- 15 e) Abgleich der gemäß d) erhaltenen Daten mit den Referenzdaten gemäß b) und/oder c), insbesondere durch Minimierung der Fehlerquadrate.

16. Verfahren nach Anspruch 15,

dadurch gekennzeichnet,

- 20 dass in einem sich an den Schritt c) anschließenden Schritt c') die in den Schritten b) und/oder c) erhaltenen Referenzdaten auf die Charakteristiken mindestens einer zweiten, für die Messung in d) zum Einsatz kommenden Empfangsspule umgerechnet werden.

17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16,

25 dadurch gekennzeichnet,

dass die mittels Abgleichs in Schritt e) erhaltenen Daten in einem weiteren Schritt f) einem Grauwert für einen Pixel unter Erhalt eines Bildes zugeordnet werden, wobei die relative Pixelstärke für den Grad der ermittelten äußeren Parameter steht.

18. Verfahren nach Anspruch 17,

dadurch gekennzeichnet,

5 dass in einem weiteren Schritt g) die in Schritt f) erhaltenen Bilder in einem fusionierten Bild dargestellt werden.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Schrittfolge d) und e) mindestens einmal wiederholt wird.

10



ZUSAMMENFASSUNG

Verfahren zur räumlich aufgelösten Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen

- Verfahren zur räumlich aufgelösten Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen und/oder deren Änderung in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts über die Ermittlung der Veränderung der räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit, insbesondere der Rotationsbeweglichkeit, von magnetischen Partikeln in diesem Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben in Abhängigkeit von der Einwirkung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Einflussgrößen auf zumindest einen Teilbereich und/oder den physikalischen, chemischen und/oder biologischen Gegebenheiten in zumindest einem Teilbereich des Untersuchungsbereichs durch die folgenden Schritte:
- a) zumindest partielles Umhüllen und/oder Beschichten von magnetischen Partikeln mit mindestens einer festen, viskosen und/oder flüssigen Umhüllung oder Beschichtung und Einbringen dieser umhüllten oder beschichteten Partikel in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs und/oder Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs und/oder Umhüllen und/oder Beschichten zumindest eines Teils dieser Partikel in dem Untersuchungsbereich,
  - b) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
  - c) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
  - d) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
  - e) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich.

PCT/IB2004/050447

